ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

ÉTUDE

SUR UN

CINCHONA SUCCIRUBRA

DES INDES ANGLAISES

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE

Le 26 Juillet 1873

Pour obtenir le diplôme de Pharmacien de 1re classe

Par Emile HEULOT

NÉ A VERDUN-SUR-MEUSE (MEUSE)

PARIS

A. DERENNE

25, RUE SAINT-SÉVERIN

1873

ÉCOLE DE PHARMACIE

DIRECTEUR

M. BUSSY

PROFESSEURS

	MM.
Chimie.	BUSSY
	BERTHELOT
Pharmacie	A. CHEVALIER
	BAUDRIMONT
Histoire naturelle.	MILNE Edwards.
	PLANCHON.
Botanique.	CHATIN.
Physique.	BUIGNET.
Toxicologie.	BOUIS.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
SOUBEIRAN	LEROUX
RICHE	BOURGOIN
MARCHAND	JUNGFLEISCH

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

ÉTUDE

SUR UN

CINCHONA SUCCIRUBRA

DES INDES ANGLAISES

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE

Le 26 Juillet 1873

Pour obtenir le diplôme de Pharmacien de 1re classe

Par Emile HEULOT

NÉ A VERDUN-SUR-MEUSE (MEUSE)

PARIS

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE DE JULES BOYER ET Cie

11, RUE NEUVE-SAINT-AUGUSTIN, 11

1873

PRÉPARATIONS

CHIMIQUES	GALÉNIQUES
Acide cyanhydrique médicinal	Sirop des 5 racines.
Acide succinique impur.	Gelée de lichen d'Islande.
Bromure de potassium.	Extrait alccoolique de valérianne.
Acétate d'ammoniaque liquide.	Vin d'opium composé (laudanum syd.)
Iodure de soufre.	Axonge.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR

DOCTEUR DE VRY

DE LA HAYE (Pays-Bas.)

A MES MAITRES A L'ÉCOLE

A MES MAITRES EN PHARMACIE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SOEUR

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION.



Les quinquinas des Indes Anglaises sont un produit pharmaceutique d'une actualité récente, peu connu encore en France, sinon chimiquement, du moins quant à ses applications pharmaceutiques. On n'en avait encore vu que de rares échantillons, témoin l'exposition universelle de 1867 où ils firent leur première apparition, lorsque vers la fin du mois de mai 1872, la Pharmacie Centrale, rue de Jouy, reçut un important envoi de 25 caisses d'écorces de cinchona succirubra.

Élève de la pharmacie Collas, j'avais eu maintes fois l'heureuse fortune d'entendre parler sur ce sujet des hommes compétents qui, discutant l'avenir des plantations anglaises et hollandaises, s'étonnaient à juste titre de ne point voir encore apprécier par la pharmacie française ces écorces destinées à remplacer pour une large part les écorces d'Amérique. C'est alors que me vînt l'idée de ce travail ; sachant combien deviennent rares aujourd'hui dans le commerce les écorces de quinquina rouge d'Amé-

rique, je voulus tâcher de rechercher si, à ces dernières, on ne pourrait substituer avantageusement les écorces des Indes. J'ai donc dû diviser mon travail en 3 parties : dans la 1re, j'ai essayé de passer en revue les différentes phases de l'acclimatation des cinchonas dans les Indes hollandaises et anglaises, en insistant plus particulièrement sur le cinchona succirubra; la 2me a été réservé à l'analyse chimique, et enfin la 3me aux applications pharmaceutiques.

Qu'il me soit permis, avant d'entrer dans mon sujet, de donner ici un témoignage public de ma sincère reconnaisance à MM. Congnet et Collas pour l'aide puissante et généreuse qu'ils m'ont prêtée non-seulement dans l'accomplissement de ce travail, mais dans tout le cours de mes études.

Parmi le grand nombre de remèdes destinés à combattre les souffrances physiques de l'homme, le quinquina est sans contredit l'un des spécifiques par excellence que possède la science médicale, et dont l'emploi rationnel constitue un bienfait pour l'humanité. Tous les efforts tentés jusqu'à ce jour pour lui substituer de sérieux succédanés sont restés infructueux ; des savants de tous les pays, plusieurs gouvernements tentèrent des essais restés sans succès, preuve certaine de la haute importance qu'on attache à doter l'humanité d'un équivalent

qui puisse remplacer un remède si salutaire s'il venait à manquer.

En France, la Société de Pharmacie mit au concours, en 1850, un prix de 1,000 francs environ pour celui qui trouverait un moyen de préparer par voie chimique, de toute autre matière première que de l'écorce de quinquina, une substance quelconque ayant les mêmes qualités thérapeutiques que la quinine, quoique le prix ait été doublé l'année suivante par le Ministère de la guerre, le problème est resté sans solution efficace jusqu'à cè jour. En Hollande aussi l'Institut royal des sciences a suivi cette initiative sans que le résultat ait été meilleur.

Le quinquina ne servant que comme moyen thérapeutique, à mesure que son efficacité fut reconnue de plus en plus, la consommation en augmenta dans une progression rapide. De plus, les peuples du Nord le firent entrer dans quelques préparations amères, les bitters, dont l'usage se répandit bientôt. — Pour satisfaire aux demandes croissantes, il faudrait que la production suivit la même marche ascendante. Tel n'est cependant pas le cas. Il paraît, au contraire, que la production va en diminuant, et l'on peut craindre avec raison qu'elle ne devienne tout à fait insuffisante quand on pense, qu'il n'y a qu'une partie de l'Amérique méridionale où le cinchona soit indigène, qu'il n'en

existe pas des forêts, mais que ces arbres se trouvent dispersés, et que leur conservation vient d'être seulement dans ces derniers temps réglée par un contrôle sur la coupe, qui dégénérerait souvent en dévastation.

Depuis longtemps déjà, des savants compétents dans cette matière, Ruiz de Jussieu, Richard, Gaudichaud, MM. Weddeell, Delondre et Bouchardat, etc., ont cherché à fixer l'attention sur le défaut complet d'équilibre entre la consommation et la production des meilleures écorces de quinquina, et la destruction rapide qui menace les espèces les plus estimées, Aujourd'hui il est avéré non-seulement d'après les rapports récents des voyageurs qui ont parcouru l'Amérique méridionale, mais aussi d'après les expériences faites à Java et aux Indes anglaises, que les cinchonas brisés ou étêtés; volontairement ou accidentellement possèdent à un haut degré la faculté de repousser vigoureusement et de produire de nouvelles branches, qui au bout de quelques années pourraient être élaguées de nouveau, et fournir une nouvelle récolte d'écorce. Le danger si redouté ne serait donc ainsi, d'après le le docteur Scherzen et Karsten surtout, qu'un intervalle dans la production, et non une suppression complète, Les conséquences du mode d'exploitation adopté en Amérique ont donc peut-être été exagérées puisque les arbres coupés ne périssent point,

à moins qu'on n'arrache les racines, et qu'il suffit de leur laisser le temps de repousser et de grandir; toutefois, on ne peut nier que ce mode de récolte ne présente de sérieux inconvénients, parmi lesquels on peut citer l'augmentation de la difficulté de l'exploitation à ces distances éloignées, à cause de l'imperfection des routes et des moyens de transport, et la possibilité de la suspension momentanée de l'approvisionnement à cause de la nécessité de laisser repousser les jeunes rejetons. On ne doit nullement regretter les préoccupations que l'usage toujours croissant des écorces de cinchona, et leur mode d'exploitations en Amérique ont fait naître en Europe. C'est donc en vue des faits et des considérations précédentes, que le gouvernement néerlandais d'abord, et plus tard le gouvernement britannique prirent la décision d'introduire sur une grande échelle, dans leurs colonies des Indes, la culture des cinchonas. C'était tout à la fois se rendre utile à l'humanité, et enrichir ces colonies d'une nouvelle culture importante. Pour accomplir cette belle tâche, rien ne fut épargné, ni soins, ni sacrifices.

Dès 1852, le gouvernement des Pays-Bas chargea M. Hasskarl, aide-jardinier du jardin botanique de Buitenzorg de la mission de visiter le pays de production de meilleures espèces de cinchona, pour y faire collection de jeunes plantes et de semences

qu'il devait expédier partie sur Java, partie sur la Hollande. Après des difficultés innombrables, Hasskarl parvint, au bout de deux ans, à ramener son butin si péniblement amassé, à l'île de Java, où dès-lors fut commencée la culture des cinchonas. Je ne retracerai pas les doutes, les incertitndes, qu'ils eurent à surmonter, par la ferme volonté et la persévérance, qu'on ne peut disputer aux Hollandais, surtout secondés par les efforts constants du gouvernement. M. le docteur Junghuhn présenta alors un plan pour étudier sur une large échelle les produits naturels de Java; M. le docteur de Vry, consultó à ce sujet, accepta de partager cette tâche, et fut nommé en 1857 « inspecteur pour les recherches chimiques au Indes néerlandaises » et envoyé en cette qualité à Java pour travailler de concert avec M. Junghuhn. Ce dernier étant spécialement géologue et botaniste, M. le docteur de Vry, avait la mission de le compléter pour la partie chimique; et comme la culture du quinquina venait d'être introduite à Java, il était naturel quo l'étude chimique du quinquina rentrât dans le cadre des occupations de M. de Vry tout en n'étant pas le but exclusif de ses travaux.

Il put ainsi en analysant les écorces de plants de Cinchonas en déterminer la valeur intrinsèque, et conseiller par les résultats obtonus le choix des espèces et leur mode de culture.

Je ne m'étendrai pas davantage sur ces essais à Java et dans les possessions malaises des Pays-Bas ; comme l'échantillon que j'ai entre les mains, provient des Indes anglaises, je parlerai plus longuement sur le mode de culture et de récolte suivi dans ces dernières possessions, en puisant mes renseignements dans les rapports officiels de MM. Markham, Mac-Ivor, et les bulletins de la Société d'acclimatation, où sont consignés les travaux de MM. Soubeiran et A. Delondre, sur l'acclimatation des quinquinas dans les pays autres que les pays d'origine.

L'exemple d'ailleurs de ces deux gouvernements a eu des imitateurs ; l'Angleterre a tenté depuis avec succès des essais dans ses autres possessions, à la Jamaïque et en Australie ; le Brésil, le Mexique, le Portugal dans ses îles adjacentes et ses colonies, l'Espagne dans ses Iles Philippines, l'Empire de Russie dans le Caucase, et la Turquie dans le Liban ; en France, nous avons essayé les premiers l'acclimatation en Algérie, mais sans aucun résultat ; soit que le climat ou le terrain ait été peu convenable, les quelques plants qui y furent importés provenant des semences rapportées par M. Weddell, y périrent en quelques temps ; il en fut de même pour la Guadeloupe et la Martinique ; à la Réunion seule, MM. Morin et Vinson obtinrent quelques résultats. Cependant il faut espérer que nous n'en resterons pas

là et que de nouveaux essais seront tentés tant dans les colonies déjà citées, que dans la Nouvelle-Calédonie, la Cochinchine et l'île de Taïti, où le terrain paraît mieux se prêter à cette culture. Récemment des graines et des plants provenant des cultures anglaises ont été distribués à diverses personnes en France, et M. Aug. Rivière a pu, grâce à ce don généreux, faire dans les serres du Jardin du Luxembourg, ses intéressantes expériences sur la faculté génératrice des graines de Cinchonas, et aujourd'hui encore possède un millier de pieds en bon état, malgré les douloureux événements qu'ils ont eu à traverser.

Introduction des Cinchonas dans les Indes Britanniques.

Après une première tentative infructueuse en 1855 dans le but de transporter dans les Indes Britanniques des plants et des graines de différentes espèces de Cinchonas d'une valeur réelle, le gouvernement anglais se décida en juin 1859, à organiser une expédition dans ce but sous la direction de M. Clements-Robert Markham, assisté de MM. Spruce et Pritchett, et de deux horticulteurs distingués, MM. Cross et Weir. M. Markham, connaissait déjà l'Amérique tropicale qu'il avait visitée comme antiquaire et ethnologiste, et de plus

possédait l'immense avantage de parler la langue espagnole, et même la langue quichua des indigènes.

Le plan de M. Markham comprenait quatre directions différentes : l'une dans la Bolivie et la province Peruvienne de Caravaya, la deuxième dans les forêts de Huanuco et de Huamalies, à 250 milles de Lima, la troisième dans les forêts de Loxa, République de l'Équateur, la quatrième enfin, dans les forêts de la Nouvelle-Grenade.

De plus, il indiquait dans les possessions anglaises, les monts Neilgherries comme la localité la plus convenable pour y cultiver les cinchonas. A la tête de chacune de ces expéditions, était placé l'un des vaillants botanistes qui avaient accepté cette lourde mission. Après des difficultés inouïes et sans nombre, provenant ou de la jalousie des indigènes, et des autorités qui voyaient avec regret s'implanter ailleurs une des sources de la richesse du pays, ou de la longue distance des forêts à la côte, et du transport si délicat de jeunes plantes dans un voyage aussi long exécuté à travers des climats aussi différents, on put enfin embarquer à Panama, le 6 juillet 1860, quinze caisses à le Ward, contenant 207 plants commençant déjà à donner des pousses vertes. Non content d'emballer les plants, on y adjoignit des graines de ces mêmes espèces, un échantillon de la terre où ils poussaient

et on mit dans de l'alcool un spécimen des insectes qui attaquaient autant les feuilles que les racines. De plus, des observations attentives furent faites sur l'altitude favorite à chaque espèce, la nature et l'ensemble du site qu'elle recherchait de préférence afin de les placer dans un milieu identique dans leur nouvelle patrie.

Le voyage en Angleterre se fit sans avarie, mais il n'en fut pas de même dans le trajet aux Indes. A leur passage à Alexandrie, et durant la traversée de la mer Rouge, la chaleur intense de la température leur fut défavorable, et leur mauvaise situation se trouva encore aggravée par leur séjour d'une semaine à Bombay. Les racines furent attaquées de moisissures et ne purent fournir de boutures.

Il en fut de même des plants de Huanuco. Sur les 463 plants de Cinchona succirubra et 6 de C. Calisaya, rapportés par M. Cross dans une saison moins chaude arrivèrent en bon état. D'autre part de nombreux paquets de graines recueillies par M. Markham ou ses agents, arrivèrent également à bon port. En outre, pour s'assurer contre toute chance fâcheuse, une certaine quantité de plants et de graines fut laissée en Angleterre, au jardin royal de Kew, sous la direction de M. le Dr Hooker, et six caisses à la Ward, pleines de jeunes plants

avec un assortiment de graines de chaque espèce furent envoyées à Ceylan.

Culture. — La question d'où dépendait la certitude du succès, était celle du mode de culture propre à assurer le rendement le plus abondant dans le plus court espace de temps, et la plus grande proportion d'alcaloïdes possible. Le quinquina n'ayant jamais été cultivé, on ne pouvait être renseigné à ce sujet comme pour le thé, le café, les cotons d'Amérique.

Le cultivateur indien avait donc tout à apprendre par sa propre expérience.

M. W. G. Mac-Ivor, surintendant du jardin botanique d'Ootacamund dans les monts Neilgherries, président de Madres, avait été chargé de la direction supérieure des plantations de Cinchonas : dès le mois de juin 1859, lord Stanley, secrétaire d'Etat pour les Indes, avait demandé des informations relatives aux localités de la Présidence de Madras les plus convenables pour la culture des Cinchonas; en août 1860, ordre de Sir C. Wood, de choisir et disposer les sites, à cette époque, faute d'informations suffisantes, il était assurément presque impossible d'opérer ce choix si important avec le degré de certitude nécessaire, M. Mac-Ivor s'en occupa cependant, mais ne voulut prendre aucune détermination sans l'approbation de M. Markham, seul

entièrement au courant de la question. C'est en se basant sur les documents, qu'il avait rapportés que M. Markham sanctionne le choix du jardin d'Ootacamund, situé à environ 11° de latitude septentrionale, à une élevation de plus de 7,000 pieds audessus du niveau de la mer.

Les diverses espèces de Cinchonas exigeant différentes élevations et différentes expositions, on s'arrêta à 2 sites, l'un pour la culture expérimentale des espèces qui préfèrent une grande altitude, l'autre pour celles qui exigent une température plus chaude. Dans les deux cas, l'exposition Nord fut choisie, où en raison de la déclinaison du soleil qui a lieu dans une zône méridionale pendant la saison sèche et exempte de nuages, les versants sont bien plus humides que les versants Sud, qui recevant les rayons solaires presque à angle droit sont brûles et desséchés.

On songea d'abord à appliquer le mode de culture adopté par les Hollandais dans l'île de Java, c'est à dire, à abriter les jeunes plants sous des arbres d'essence forestière comme ils le sont dans les pays d'origine, mais l'expérience ne tarda pas à faire rejeter ce procédé défectueux pour donner la préférence au système de culture à ciel ouvert. Les plants convenablement préparés dans des serres chaudes furent placés dans des pépinières présentant aussi peu d'ombre que possible. Les résultats

obtenus vinrent bientôt établir incontestablement les avantages de ce système. Nous y reviendrons un peu plus tard.

La propagation de l'espèce se fit par ensemencements des graines, par marcottes, par boutures et par bourgeons.

L'expérience ayant appris que pour les graines de Cinchonas, un sol trop compacte et présentant un excès d'humidité était un inconvénient, et que au contraire le plus grand succès était assuré à un sol composé presque entièrement de terre calcinée, dont la température était maintenue au-dessus de 70 degrés Farenheit, on apporta le plus grand soin dans la préparation du sol d'ensemencement. On s'arrêta à un mélange de sable franchement feldsphatique, et d'une petite proportion de terreau de feuilles, la période de germination y variant de 62 à 68 jours. Le terreau de feuilles, exposé d'abord au soleil pendant 2 ou 3 jours, était entièrement desséché, puis chauffé à environ 213 deg. F., dans le but de détruire toutes les larves d'insectes qu'il pouvait contenir ; on le laissait refroidir, puis on le transportait dans l'endroit où s'exécutait la mise en pot, en l'additionnant d'une quantité d'eau strictement suffisante pour l'humecter sans que les parcelles en adhérassent entre elles, c'est à dire, pour qu'il fut tel que posé à terre, il put facilement se désagréger et se répandre sous la forme ordinaire. On

opérait alors le mélange du sable et du terreau dans cet état, on en emplissait les pots, dont on comprimait légèrement la surface, puis on y semait les graines que l'on recouvrait d'une petite couche de sable ; on plongeait alors les pots dans des lits de sable humide, placé sur un fond chauffé à 75 deg. F., environ, se contentant d'en asperger la surface avec une petite seringue si elle venait à sécher.

Soumis à un traitement aussi minutieux, les graines commencèrent à germer du seizième au vingtième jour; aussitôt les plants furent enlevés avec soin et repiqués dans de la terre fraîche préparée comme ci-dessus; pour cela, on soulevait précieusement les radicules hors du premier pot, pour les transporter dans un nouveau, en les recouvrant de terre et maintenant les lobes de la semence au-dessus de la surface; traités ainsi, les jeunes plants pouvaient se développer de plus de 30 pouces par an.

Dès que les plants importés et les jeunes pousses avaient atteint des dimensions suffisantes, on les propageait par marcottes, qui acquéraient sans peine des racines en moins de deux mois. Cependant, prenant en considération l'abondance de l'écoulement de la sève qui s'échappe de la plaie lorsqu'on a fait l'incision pour séparer la marcotte, on plaçait un fragment de brique très sec dans l'incision aussitôt faite; de cette manière on évitait la moi-

sissure et la pourriture qu'elle aurait pu déterminer. On plaçait alors les marcottes pendant quelques jours dans une atmosphère fermée pour leur permettre de s'affermir, et on ne les transportait en pleine terre que lorsque les racines et les feuilles s'étaient bien développées, précaution que d'ailleurs on respectait avant de séparer la marcotte du pied-mère, autrement les deux individus dépérissaient.

Dès le début, on a songé à la propagation par bouture; on n'a pu réussir que sur de jeunes pousses de trois à quatre semaines, des sujets plus âgés ne donnant pas de résultats satisfaisants. En séparant les boutures du plant-souche, on avait soin de laisser entre le plant et la section un ou deux couples de feuilles et de bourgeons pour ne pas gêner les formations ultérieures du jeune bois. On en plaçait alors de vingt à vingt-cinq circulairement dans un pot, le long de ses parois internes, dans de la poudre de brique, puis on plongeait ces pots dans les châssis de propagation, au milieu de sable humide chauffé à 70° F. On se contentait, comme pour les graines de les arroser légèrement avec une petite seringue, si l'atmosphère paraissait sèche, et on les exposait à la plus grande quantité de lumière possible.

Un bourgeon, muni ou non de feuilles à sa base, était un mode de reproduction simplifié qui a offert

de grands avantages, sous le rapport de l'économie du bois; on séparait l'extrémité des pousses par une incision, puis la tige était coupée à peu près à la moitié de chaque entre-nœud, fendue en contre-bas du centre, et placée immédiatement dans le pot, avec toutes les précautions dont j'ai déjà parlé; le bourgeon lui-même était recouvert d'une couche de quelques millimètres de sol.

J'ai déjà parlé des essais de culture à l'ombre d'arbres vivants. Il fallait évidemment tenir compte des conditions naturelles dans lesquelles les plants se trouvaient à l'état sauvage dans les Andes, leur localité originaire. Mais il faut aussi savoir distinguer celles qui sont avantageuses de celles qui sont fâcheuses. L'expérience vint bientôt le démontrer.

En effet, on ne tarda pas à reconnaître que, placés sous une ombre épaisse, les cinchonas ne pouvaient fleurir, que les racines des arbres des forêts, envahissant immédiatement les trous dans lesquels se trouvaient les cinchonas, les privaient de nourriture à la base, tandis qu'ils étaient étouffés au sommet par le manque d'air et de lumière. De plus, pour les mêmes causes, la production des alcaloïdes ne pouvait avoir lieu; en outre, le voisinage d'arbres plus forts, entretenait dans le sol un excès d'humidité qui était contraire à ces jeunes plants. C'est après tous ces résultats négatifs que l'on tenta la culture à ciel ouvert, en abritant les plants

contre l'excès de radiation solaire et de radiation nocturne, par des clôtures de bambous en forme de cylindre, et recouvrant le sol tout autour d'une couche de quelques centimètres de feuilles pourries ; en trois mois, placés dans ces conditions, les plants avaient atteint un développement de plus d'un pied. C'est donc à ce mode de culture dans des pépinières qu'on s'est arrêté.

Le gouvernement anglais favorisa bientôt les essais de plantation par les particulières, en leur fournissant les graines et les plants nécessaires ; il étendit lui-même cette culture à toutes ses possessions des Indes, notamment dans le Sikkim. De plus, il adjoignit à M. Mac-Ivor, un chimiste distingué, M. Broughton, élève du professeur Frankland, de Londres, chargé d'étudier chimiquement comment on pourrait arriver à déterminer une augmentation du rendement de l'écorce en alcaloïdes. C'est ainsi qu'il fut conduit à étudier l'influence de l'exposition sur le rendement de l'écorce, et à recouvrir de mousse l'écorce tant du tronc que des branches de cinchonas vivants ; cette dernière idée lui fut suggérée par M. Mac-Ivor.

En ce qui concerne la récolte de l'écorce, le meilleur procédé est encore à l'étude ; cependant le moyen préférable paraît être de ne pas couper l'arbre, mais de détacher l'écorce par bandes, en suivant un procédé analogue à celui qui est employé

pour récolter le liége du chêne-liége, pourvu que l'on ait soin de recouvrir la partie mise à nu avec de la mousse bien exempte de lichens. L'écorce se reproduit rapidement sous la mousse avec un rendement remarquable d'alcaloïdes ; c'est ce que sont venues confirmer les analyses de MM. Howard, de Vrij et Broughton. Le mois de février est l'époque de l'année la plus convenable pour récolter l'écorce, et il faut attendre que l'écorce soit mure pour la récolter sans dépasser ce terme.

En ce qui concerne la dessication, M. Broughton a constaté qu'une température élevée artificielle, aussi bien que la chaleur solaire, altèrent l'écorce ; toutefois la chaleur solaire parait être la moins nuisible, et semble pouvoir être employée pour la dessication des écorces, pourvu du moins que l'action de la lumière soit réduite au minimum, que l'exposition des écorces au soleil dure peu, et que la température soit relativement modérée ; autrement, les alcaloïdes s'altèrent.

Sous l'influence des saisons, il se produit des variations notables de composition, c'est en octodre et en mai que se rencontrent les maxima; mais cette variation devient de moins en moins sensible à mesure que l'arbre vieillit. L'écorce fraîche contient, dit-on, une plus grande quantité d'alcaloïdes que l'écorce sèche, mais la différence est ordinairement peu importante; et d'ailleurs ce point réclame en-

core une étude sérieuse : ce sont les arbres les plus vigoureux et dont le développement a été le plus rapide qui donnent les écorces les plus riches en alcaloïdes. L'alcaloïde qui se présente le premier dans l'écorce, possède toutes les propriétés thérapeutiques, mais non chimiques, de la quinine, il est amorphe. Tous les quinquinas, tant ceux ceux de l'Amérique que ceux des Indes, le contiennent; ses combinaisons sont également amorphes; comme M. de Vry l'a trouvé en plus grande quantité dans les écorces des jeunes arbres, il présume qu'il pourrait acquérir peu à peu la propriété de cristaliser et de se transformer en quinine; mais il n'y a encore rien de prouvé à ce sujet; la cinchonidine ne se formerait que plus tard, peut-être aux dépens de cette dernière. Toutes ces transformations des divers alcaloïdes les uns dans les autres dans la plante vivante, existent évidemment de fait, mais on ne connaît nullement les lois qui les régissent; et tout ce qu'on a dit sur ce sujet rentre dans le domaine des hypothèses.

Des analyses comparatives ont été faites par M.M. Howard, de Vry et Broughton, entre les écorces fournies par les cinchonas des Indes Britanniques et les écorces d'Amérique, et les résultats ont été tout-à-fait favorables pour les écorces anglaises. Témoin une analyse récente de M. le D[r] de Vry sur une écorce de C. officinalis, récoltée à OOtaca-

mund, qui lui a fourni la quantité énorme de 9 0/0 de quinine pure. L'élévation, bien qu'il y ait encore beaucoup d'incertitude à cet égard, exerce aussi beaucoup d'action sur les alcaloïdes ; d'après M. Cordovez, qui a analysé l'écorce rouge à diverses altitudes, plus est élevée la hauteur à laquelle les arbres poussent, plus est grande la proportion contenue dans l'écorce.

Relativement à l'épaisseur de l'écorce et à l'augmentation de la quantité d'alcoloïdes contenus dans l'écorce, les résultats les plus marqués ont été obtenus ; d'après les résultats de M. Howard et de M. de Vry, le procédé du moussage, adopté par M. Mac-Ivor assure le plus abondant dépôt possible d'alcaloïdes dans l'écorce, et le renouvellement le plus rapide et le plus effectif de l'écorce ; la teneur en alcaloïdes présentant de la valeur, sur un arbre de cette espèce, âgé de 2 ans et demi est de 2 gr. 43 pour 100 quand il n'est pas couvert de mousse, et de 5,20 lorsque l'écorce a été recouverte de mousse pendant une année ; dans cette dernière condition, cette quantité s'accroît constamment à partir de 2,80 qu'elle présentait lorsque l'écorce provenant d'un arbre âgé de trois ans avait été recouverte de mousse depuis 6 mois, jusqu'à 11,35 pour 100, résultat tout-à-fait sans précédent qui s'est présenté après que l'écorce, provenant d'un arbre de

3 ans et demie fut restée couverte de mousse pendant 18 mois.

La teneur de l'écorce renouvelée s'est elle-même augmentée, puisqu'elle donne 2,72 pour 100 d'alcoloïdes présentant de la valeur à l'âge de un an, et 5,85 à l'âge de 18 mois. Il est évidemment, certain que cette proportion ne peut s'élever indéfiniment et doit même cesser rapidement de s'accroître.

Malgré ces résultats, on peut dire que nos connaissances sur ces sujets sont encore très-limitées ; M. le docteur de Vry qui étudie assidûment en ce moment des écorces de Cinchona récoltées dans diverses conditions, émet l'avis qu'il faudra encore une longue série de recherches avant de pouvoir se décider sur ces points.

Le Cinchona succirubra pousse en perfection à une hauteur de quatre à cinq mille pieds au-dessus du niveau de la mer ; il présente à la plantation de Neddivattum, d'après M. Markham, deux variétés l'une avec les fleurs roses habituelles, et des feuilles d'un beau vert, l'autre avec des fleurs presque blanches et des feuilles pâles. La cause de cette différence n'a pas encore été clairement précisée. Les écorces que j'ai entre les mains sont extérieurement d'un gris plus ou moins foncé, parsemées de petites aspérités d'un ton plus clair, mais très-irrégulièrement distribuées ; l'intérieur est brun-rougeâtre, la cassure est presque nette, à peine

fibreuse, et offre sur les tranches une couleur moins foncée ; la saveur est d'une amertume peu prononcée, et se développant lentement. Leur épaisseur est à peine de un à deux millimètres ; elles sont roulées sur elles-mêmes, à la manière de la canelle de Chine ou de Ceylan. Elles portent sur leur longueur des cicatrices, provenant probablement de jeunes boutures ou de marcottes enlevées au pied auquel elles ont appartenu. Ce sont de très-jeunes écorces, comme d'ailleurs l'analyse va nous le faire voir.

L'espèce qui s'est le plus complètement naturalisée dans l'Inde, est le chinchona succirubra. Elle provient des monts Huaranda dans l'Equateur et fournit en se développant un arbre élevé. Les arbres les plus beaux, atteignent en moyenne, dit M. C. Markham, dans des conditions favorables, une hauteur de six pieds et un diamètre de six pouces dans la première année, une hauteur de dix pieds, et un diamètre de treize pouces dans la seconde, et une hauteur de quinze pieds et un diamètre de quinze pouces dans la troisième. C'est de toutes les espèces connues, celle qui présente le plus de valeur en ce qu'elle est plus riche en alcaloïdes, ces derniers s'y élèvent généralement à 3 ou 4 pour 100 ; son prix (en Amérique), est presque le double de celui de l'écorce de calisaya ; il varie généralement de 2 sh. 6 d., à 8 sh. 9 d.

(3 à 10 fr.) par livre d'écorce sèche. C'est une espèce vigoureuse résistant bien aux influences climatériques. La zône où elle pousse s'étend de trois mille à cinq mille pieds; le plant, suivant M. Spruce, préfère un sol découvert avec abondance d'air, de lumière et d'espace, conditions dans lesquelles il se développe convenablement. L'écorce est mince en proportion du diamètre des arbres lorsque ces derniers poussent à des hauteurs peu élevées au dessus du niveau de la mer, et épaisse en proportion du diamètre des arbres, lorsque ces derniers poussent à des hauteurs élevées au dessus du niveau de la mer.

Les feuilles ne contiennent que de légères traces d'alcaloïdes et doivent leur amertume à l'acide quinovique que M. de Vry a rencontré dans une proportion de 1 à 2 pour cent dans des feuilles de C. succirubra. Quant aux racines, leur écorce contient d'assez grandes quantités d'alcaloïdes, ce qui a conduit M. de Vry à proposer d'essayer la culture des Cinchonas à la manière de la garance; les recherches de M. Broughton vinrent plus tard confirmer les résultats obtenus par M. de Vry; mais éprouvant de la difficulté à séparer les écorces des racines, il en rejeta l'emploi comme peu pratique. Il ne s'était pas placé dans les mêmes conditions que M. de Vry; ce dernier avait employé des racines encore fibreuses et âgées de moins de 2 ans, où

l'écorce jeune se détachait facilement, en opérant comme l'on fait pour enlever l'écorce des racines d'Ipécacuanha, c'est-à-dire en contusant légèrement les racines sèches et séparant par un tamis l'écorce brisée des parties ligneuses ; tandis que M. Broughton avait opéré sur des racines âgées de plus de 4 ans et déjà beaucoup trop ligneuses. C'est ce que M. de Vry chercha à prouver par les expériences suivantes : Il étudia le rapport de la quantité d'écorce à celle du bois, dans des racines de différents âges et par conséquent de différentes grosseurs ; pour de grosses racines pouvant être décortiquées, il trouva le rapport $\frac{1}{10.44}$; pour des racines minces qui ne pouvaient être décortiquées ; celui de $\frac{1}{3.86}$ et enfin pour des racines fibreuses dont l'écorce fut séparée par la contusion et le tamisage celui de $\frac{1}{0.82}$; ce qui l'amena à conclure que l'expérience qu'il avait proposée devrait se faire sur des plantes âgées de moins de 2 ans. En cultivant ainsi une surface de terrain connue, on pourrait étudier quel en serait le rendement en moins de 2 ans ; malheureusement cette expérience n'a jamais été tentée dans les conditions indiquées par M. de Vry.

Une remarque importante de M. Karsten à établir : c'est que les feuilles mortes de Cinchona ont

toutes une couleur rouge foncée due à la présence de l'acide cuichotannique et à l'action de l'air sur cet acide ; à l'état vivant, cette action serait empêchée par la couche de cire qui recouvre les feuilles.

Quant au bois de Cinchona, il ne paraît contenir aucune trace d'alcaloïde, ou seulement à peine de légères traces ; mais il contient de l'acide quinovique ; M. de Vry en a trouvé 2,57 pour cent dans le bois des racines de C. calysaya cultivé à Java, et 1/8 p. cent dans celui du tronc.

Nous avons ainsi passé en revue les essais, puis les modes de culture introduits successivement dans les Indes anglaises ; les résultats sont bientôt venus récompenser tant d'efforts, et aujourd'hui grâce aux échanges entre les possessions anglaises et hollandaises, M. Mac-Ivor possède des échantillons de toutes les espèces de Cinchonas connues jusqu'à ce jour, et non-seulement déjà ces jeunes plantations suffisent pour alimenter leur patrie d'adoption, mais encore viennent sur nos marchés rivaliser avec les produits d'Amérique : puisque c'est un échantillon d'un de ces envois qui fait l'objet do ce travail.

En introduisant la culture des cinchonas dans leurs possessions des Indes, les Anglais ont, au commencement surtout, fixé leur attention sur le Cinchona succirubra, produisant le quinquina rouge, à cause du prix élevé de cette écorce, et par consé-

quent c'est cette espèce qui a été d'abord la plus multipliée. Plus tard, ils ont reconnu que l'écorce du C. officinalis est beaucoup plus riche en quinine, et par conséquent d'un rapport plus avantageux ; c'est pourquoi ils propagent aujourd'hui la culture de cette dernière espèce de préférence aux autres. Il ne faudrait pas cependant perdre de vue qu'on ne peut nullement généraliser le rendement d'une espèce d'après les résultats obtenus pour une variété récoltée dans certaine localité. Ainsi, tandis que les écorces de C. officinalis récoltées dans les Neilgherries et à Ceylan sont très-riches en quinine, celles de la même espèce récoltées dans l'île de la Jamaïque sont au contraire très-pauvres en quinine ; c'est ce que sont venus confirmer les résultats obtenus par M. de Vry dans ses récentes analyses sur les écorces de C. officinalis récoltées à la Jamaïque.

ÉTUDE CHIMIQUE

Les différents procédés connus sont presque tous entachés d'une erreur sensible, en ce qu'ils donnent comme dosage de la quinine, celui de l'alcaloïde amorphe auquel elle est associée en plus ou moins grande quantité comme dans la Cinchona succirubra des Indes anglaises, où il existe abon-

damment. Le procédé Carles par le choloroforme est très élégant, et donne du premier coup des alcaloïdes dans un état de pureté assez complet, mais il demande à être manié avec une grande habitude pour fournir des indications précises. M. le docteur de Vry a dû renoncer à suivre cette méthode, d'après une suite d'expériences communiquées à la Société de Pharmacie en avril dernier; il a apporté tout dernièrement une modification importante au procédé qu'il avait déjà fait connaître, c'est celui que j'ai suivi et que je vais décrire.

Ayant pris 100 grammes du quinquina à étudier, je l'ai séché au bain-marie jusqu'à ce qu'il me fût permis de le pulvériser en poudre demi-fine sans aucun résidu. Puis j'ai répété, deux fois, sur 20 grammes de cette poudre à chaque opération, le même essai suivant, en m'entourant des mêmes précautions, évitant toutes les causes d'erreur possible, de manière à obtenir des résultats qui pussent se servir d'un contrôle mutuel. Les 20 grammes de poudre ayant été pesés très exactement, je les versai dans uno capsule de porcelaine renfermant un lait de chaux formé de 40 grammes eau distillée et 5 grammes de chaux délitée, c'est-à-dire environ le quart du poids de quinquina employé; j'agitai continuollement le mélange, et je constatai en même temps qu'une odeur toute particulière comme ammoniacale, qui se dégageait, une élévation sen-

sible dans la température de la masse; car la température du laboratoire, étant de 16° environ, celle du lait de chaux avant d'y ajouter la poudre de quinquina de 16° également, un thermomètre plongé dans le mélange dès le début de l'opération accusa une élévation de température moyenne de 6°. Ce dernier fait est facile à expliquer : ce quinquina est très riche en acide quinotannique; or, tous les acides tanniques sont avides d'oxygène, surtout lorsqu'ils sont en contact d'une forte base comme la chaux; l'acide cinchotannique partage cette propriété; par conséquent, en mêlant la poudre de quinquina à un lait de chaux, l'acide cinchotannique absorbe l'oxygène de l'air, et se change en rouge cinchonique; c'est à cette combinaison seule qu'est dûe l'élévation de température observée.

Suivant M. Broughton, les alcaloïdes existent dans les écorces à l'état de quinotannates; la chaux dans cette réaction aurait pour but de séparer les alcaloïdes de cette combinaison, en mettant en liberté l'acide quinotannique et s'emparant de l'acide quinovique.

Après avoir abandonné ce mélange à lui-même pendant quelques heures, pour permettre à la chaux de produire toute son action, je le chauffai au bain-marie jusqu'à siccité, en le triturant avec un pilon de porcelaine chauffé également; de cette manière

la poudre atteignait un degré d'homogénéité aussi parfait que possible ; je la versai alors avec précaution dans un matras rincé à l'alcool pur, puis j'y ajoutai 200 gr. alcool à 94° centésimaux ; je mis le tout au bain-marie, et après un bouillon, je le retirai du feu pour le laisser refroidir et reposer, Peu à peu l'alcool parut se colorer en vert clair, parce qu'il avait dissout de la chlorophylle très abondante dans cette jeune écorce. Alors je décantai peu à peu sur un filtre aussi petit que possible ; le liquide surnageant ; le résidu contenu dans le matras fut agité avec 100 gr. de nouvel alcool, puis versé sur le filtre et lavé ensuite à nouveau (résidu et filtre) avec 100 gr. d'alcool pur, en faisant en sorte qu'il en retienne le moins possible. Outre les alcaloïdes qu'il a dissous, le liquide obtenu contient encore de la chlorophylle, du quinovate et du quinate de chaux qu'il a dissous ; pour éliminer cette chaux, je me hâtai de la précipiter par quelques gouttes d'acide sulfurique en léger excès dans la liqueur ; de cette manière, tout en séparant la chaux à l'état de plâtre, je transformai du même coup les alcaloïdes en bi-sulfates solubles, ce que dénotait facilement la fluorescence de liquide, d'un reflet bleuâtre à la surface. La liqueur filtrée fut distillée pour en recueillir l'alcool, sauf 30 ou 40 gr. environ ; je laissai refroidir, puis je versai le contenu du matras dans une capsule de porcelaine en ayant

soin de laver d'abord le matras avec de l'alcool, pour dissoudre la matière grasse dont les parois sont impregnées ; puis avec un peu d'eau distillée acidulée pour enlever les dernières traces d'alcaloïdes; de vert foncé qu'elle était, la liqueur au contact de l'eau se trouble, devient jaune, en produisant un dépôt floconneux blanchâtre d'acide quinovique presque insoluble dans l'eau quoiqu'un peu soluble dans l'alcool faible, en même temps que celui d'une matière résineuse d'un vert noirâtre qui surnage le liquide. Je chauffe au bain-marie pour achever d'évaporer l'alcool ; je retire du feu et je laisse refroidir; je filtre et je lave tant, que la liqueur filtrée abandonne un dépôt blanc floconneux par la soude; quand il n'en existe plus, la liqueur est jaune dorée, j'y verse une solution de soude caustique au 1/3, jusqu'à réaction franchement alcaline au papier tournesol; un abondant dépôt blanchâtre, floconneux, résinoïde, se forme bientôt; je filtre de nouveau, en lavant jusqu'à ce que le liquide qui passe acquiert une légère amertume, indice certain que le précipité est totalement débarrassé de la soude en excès, puisque la quinine commence à se dissoudre. Dans cette dernière réaction il est préférable d'employer la soude, plutôt que l'ammoniaque ou la chaux, ou la potasse, parce que la quinine y est totalement insoluble, tandis qu'elle l'est un peu dans les autres réactifs.

Alors recueillant le précipité obtenu, je le chauffai au bain-marie jusqu'à siccité; c'était là ce que M. De Vry appelle les alcaloïdes mixtes : un premier essai m'a donné 0,42, un deuxième 0,44, la moyenne de ces deux essais successifs étant de 0,43; on voit que 100 grammes de ce quinquina contiennent environ 2,15 d'alcaloïdes mixtes ; la proportion n'en est pas bien élevée ; ce qui nous a conduits à deux hypothèses : d'abord nous avions à faire à une jeune écorce ; ensuite, elle devait provenir non des Neilgherries, où les écorces de Cinchonas succirubra sont plus riches en alcoloïdes, mais du Sikkim où le terrain étant moins propice, les cinchonas sont moins riches en alcaloïdes.

Lorsqu'on ajoute la solution sodique à la liqueur pour en précipiter les alcaloïdes : si on le fait à chaud le précipité est presque homogène; mais à froid, il y a deux précipités bien distincts, l'un floconneux blanchâtre, l'autre brun résineux ; dans ce dernier cas c'est l'alcaloïde amorphe qui tend à se séparer plus facilement des autres alcaloïdes; dans les deux cas, après avoir traité par la soude, il est bon de chauffer légèrement pour aider à l'action du réactif, et rassembler le mieux possible les alcaloïdes pour les mieux recueillir sur le filtre.

Recherche de l'acide quinovique. — Après avoir achevé d'évaporer au bain-marie l'alcool que renferme encore la solution acide des alcaloïdes, on

se rappelle qu'il s'y est déposé des flocons blanchâtres d'acide quinovique, accompagnés d'une matière résineuse et grasse d'un vert foncé; et que ces dépôts ont été recueillis sur un filtre; je les reprends par une solution sodique très-diluée, qui ne dissout que l'acide quinovique puis j'y verse un excès de solution de chlorure de calcium qui par double décomposition me donne du quinovate de chaux soluble; je filtre et je décompose cette solution par un excès d'acide chlorhydrique; bientôt il se forme un dépôt gélatineux blanchâtre d'acide quinovique, qui, chauffé au bain-marie, se rassemble en flocons sensibles, au fond du récipient; on filtre, puis on chauffe à siccité. La moyenne de chacune des trois opérations a été de 0 gramme, 08; c'est à dire 0 gramme, 40 par 100 grammes de quinquina.

Après la séparation de l'acide quinovique, il reste sur le filtre, une matière résineuse grasse, d'un noir verdâtre, c'est un mélange de résine, de chlorophylle avec un acide gras, l'acide cincho-cérotique; après avoir essayé de faire un savon en traitant ce résidu par la soude caustique, je n'ai pas réussi à éliminer complétement ni les résines ni la chlorophylle; ni l'éther, le chloroforme, la benzine, l'essence de pétrole n'ont agi efficacement; d'ailleurs, je dois dire, que dès le début de nos opé-

rations, nous avons été gênés presque continuellement par la présence de résines abondantes.

SÉPARATION DES ALCALOIDES. — LEUR DOSAGE. — Pour doser plus exactement chacun des alcaloïdes séparément, j'ai dû agir sur une plus forte quantité d'écorce, qui traitée, comme il a été dit précédemment, m'a donné 16 grammes d'alcaloïdes mixtes. Considérant que certains d'entre eux sont solubles, et les autres insolubles ou presque insolubles dans l'éther sulfurique rectifié, j'ai traité ces 16 grammes par une quantité suffisante d'éther qui s'est coloré aussitôt en jaune verdâtre; après un contact de 12 heures environ, pendant lequel j'avais eu soin d'agiter de temps en temps, je décantai le liquide brun surnageant, et je filtrai le fond de la liqueur avec le résidu; puis je distillai au bain-marie jusqu'à siccité pour recueillir l'éther, reprenant le dernier résidu par un peu d'alcool pur, je l'évaporai au bain-marie jusqu'à consistance pâteuse; refroidi il était devenu vitreux, et avait pour poids : 6 grammes, 20. C'était le poids sec des alcaloïdes solubles dans l'éther. Je les fis alors dissoudre de nouveau dans 40 grammes environ d'alcool à 60° acidulé au vingtième par l'acide sulfurique, puis traitant par une solution alcoolique d'iode, il se forma un précipité rouge-brun foncé, qui devint noir, en même temps qu'un dépôt d'une matière présineuse qui s'attacha aux parois du ré-

cipient. J'avais ainsi transformé en iodo-sulfates, les sulfates obtenus précédemment.

Comme leur solubilité respective dans l'alcool varie avec le dégré de pureté de l'alcool, je filtrai la liqueur, et je lavai le filtre et le résidu à l'alcool pur qui, entraînant tout ce qu'il pouvait dissoudre, ne laissa sur le filtre que l'Iodo-sulfate de quinine, sous la forme d'une masse noire d'aspect cristalin. C'était l'hérapathite du chimiste Hérapath, à qui M. Haidinger, professeur de minéralogie, à Vienne (Autriche), proposa de donner ce nom tiré de celui du chimiste qui l'avait découvert, à cause de la curieuse analogie des propriétés optiques de ce sel avec celles de la tourmaline séchée au bain-marie, j'en obtins 2 gr. 90. D'après M. de Vry, 100 parties de ce sel, représentant à peu de chose près 56,5 parties de quinine ; les 16 grammes d'alcaloïdes mixtes employés ne contiendraient donc que : 1 gr. 624 de quinine.

Redissous dans l'alcool à 60° bouillant, ce sel se dépose par refroidissement en beaux cristaux verts brillants. Si l'on voulait reconnaître la quinine dans cette combinaison, il faudrait faire dissoudre dans l'alcool à 60°, traiter ensuite par une solution alcoolique d'acide sulfureux; évaporer alors l'alcool, reprendre le résidu par l'eau et en précipiter la quinine par la soude ; on recueille sur un filtre, on lave ; on fait dissoudre dans un acide, et traitant

cette dernière solution par l'eau chlorée et l'ammoniaque, on aperçoit une belle couleur verte, qu'un excès d'eau chlorée fait passer au rouge foncé ; c'est l'un des réactifs les plus sensibles de la quinine.

La liqueur filtrée dont on a séparé l'Iodo-sulfate de quinine, a été traitée par un excès d'acide sulfureux dissous dans l'alcool à 60°, et obtenu presque instantanément en décomposant l'hyposulfite de soude par l'acide chlorhydrique ; l'excès d'iode qui s'y trouvait fut ainsi transformé en acide iodhydrique soluble, et en même temps une résine rougeâtre se déposa.

La liqueur additionnée d'eau et filtrée fut alors évaporée au bain-marie, puis traitée par la soude ; l'alcoloïde amorphe se déposa à l'état mou, d'une couleur jaune brun ; il était accompagné de petits flocons blanchâtres probablement de cinchonine ou de cinchonidine que l'éther avait entrainés, ou peut-être même de quinamine, le nouvel alcaloïde de M. Hesse, le chimiste allemand. Après plusieurs solutions dans l'alcool, cet alcaloïde fut chauffé jusqu'à siccité, il pesait 2 gr. 50.

On voit par la forte proportion de cet alcaloïde amorphe, ou chinïoïdine, combien peut être erroné un dosage où il serait confondu avec la quinine. Suivant M. de Vry, ce ne serait pas, comme le pensent certains chimistes, une dégénérescence des

alcaloïdes dans l'écorce des cinchonas, mais plutô la forme sous laquelle ils existent au début, car c'est surtout dans les jeunes feuilles, les jeunes écorces et les jeunes racines qu'il en a rencontré, et il a reconnu que la proportion va en diminuant avec l'âge de la plante. Reprenant alors la partie des alcaloïdes, insoluble dans l'éther, j'en fis des sulfates basiques, que je dissolvai à chaud, en ayant soin de maintenir là la liqueur à l'état basique; par le refroidissement, liqueur se colora davantage, et une résine brune s'en sépara. Je filtrai, puis ajoutai un excès de bi-tartrate de soude; pendant un moment, il y a eu équilibre ; puis bientôt il s'est déposé une masse de petits cristaux de bi-tartrate de cinchonidine, moins soluble que le bi-tartrate de cinchonine ; je filtrai au baut de quelques temps; j'obtins ainsi 4 gr. 36 de bi-tartrate de cinchonidine. D'après M. de Vry, 1 partie de ce sel, correspondant à 0 gr. 674 de cinchonidine ; 4 gr. 36 en contiennent donc : 2 gr. 939 ; les 16 gr. ne contiendraient donc que : 2,939 de cinchonidine.

Décomposant le bi-tartrate de cinchonine resté dans la liqueur par la soude, j'obtins 5 gr. 80 c. de cinchonine pure; mais la réaction n'étant pas normale, M. le Dr de Vry a supposé que nous nous trouvions en face d'un alcaloïde nouveau, dont nous n'avons pu reconnaître les caractères. Ce n'est pas d'ailleurs la première fois que pareil phé-

nomène se passe, et il est à croire que, malgré la quantité d'alcaloïdes du quinquina déjà connus, de nouveaux modes de culture, ou d'autres causes tendront à en produire d'autres, et que le champ des nouvelles découvertes n'est pas encore ferm aux savants qui s'en occupent.

En résumé, on voit que dans ces écorces la cinchonine est la base prédominante, la cinchonidine vient ensuite, puis l'alcaloïde amorphe, et seulement enfin la quinine. On peut dire qu'il n'y a que des traces de quinidine. L'acide quinovique aussi mérite d'être mentionné, bien qu'il n'y en ait que 4 gr. environ par kilog.

Ce sont là les cinq corps à la recherche et au dosage desquels j'ai cru devoir borner l'analyse de ces écorces. Ce sont les plus connus, et certainement les plus importants, et bien qu'il soit éviden qu'il en existe d'autres avec lesquels ils sont associés, j'ai pensé qu'en donnant seulement le rapport des alcaloïdes les plus employés, je pourrais montrer quelles sont les ressources que nous promettent ces belles plantations anglaises, puisqu'en si peu de temps elles ont pu fournir au commerce des écorces dont je vais essayer de montrer l'utilité pour l'usage pharmaceutique. — J'aurais voulu, pour terminer cette étude chimique, chercher le pouvoir rotatoire des alcaloïdes que j'avais obtenus, d'autant plus qu'un chimiste allemand, M. O. Hesse,

vient de publier un Mémoire, dans lequel il donne comme pouvoir rotatoire des alcaloïdes des Cinchonas, des chiffres contradictoires avec ceux que M. de Vry avait déjà obtenus ; des circonstances tout à fait indépendantes de ma volonté m'en ont empêché, et m'obligent à remettre ce travail à plus tard.

Usage pharmaceutique. — J'ai appliqué à ces écorces toutes les préparations du Codex, savoir : poudre, extrait, sirop, teinture et vin.

De 50 grammes d'écorce entière, j'ai obtenu sans aucun résidu le même poids d'une poudre d'un jaune foncé, tenant le milieu comme teinte entre la poudre de kina jaune et celle de kina rouge ; en prenant soin de la dessécher au bain-marie, et de la renfermer dans un flacon sec, parfaitement bouché, cette poudre ne perd aucune de ses qualités ; c'est par ce procédé que M. le Dr de Vry est parvenu à en transporter des Indes dans un état parfait de conservation. Comme preuve à l'appui de ce que j'avance, j'ai laissé exposée à l'air une certaine quantité de poudre que je me propose d'analyser plus tard pour juger de la déperdition qu'elle peut avoir subie.

Bien que j'ai affaire à une écorce de quinquina rouge, et que le *Codex* ne recommande que les deux extraits alcooliques, j'ai cru devoir préparer égale-

ment l'extrait aqueux ; pendant le cours de l'opération, le rouge cinchonique s'est peu à peu développé et a donné naissance à une coloration rouge aussi prononcée que dans les deux extraits alcooliques ; son amertume est moins prononcée que celle des deux autres, mais sa saveur est tout aussi astringente. 1 kilogr. d'écorces ne m'a donné que 180 gr. d'extrait ; tandis que les deux méthodes alcooliques, ont donné l'une 282 gr., et l'autre le chiffre énorme de 444 gr. par kilogr. d'écorces employées. La pharmacopée hollandaise fait également préparer l'extrait aqueux, mais par une méthode toute différente de la nôtre ; on lixivie dans un appareil à déplacement la poudre à l'eau bouillante ; on laisse macérer vingt-quatre heures, puis on déplace par l'eau bouillante, le rendement est supérieur à 350 gr. d'extrait par kilogr. d'écorces.

Ayant appliqué à 20 gr. de l'extrait aqueux la méthode de dosage déjà énoncée, je n'ai pu obtenir que 0 gr. 08 d'alcaloïdes mixtes ; ce qui donne 4 gr. par kilogr. ; on voit ainsi ce qu'on laisse dans les résidus de cet extrait, comme alcaloïdes ; et en effet, ayant cherché à doser les alcaloïdes et l'acide quinovique contenus dans ces résidus, j'en ai obtenu des quantités relativement considérables, mais qu'il ne m'a pas été possible de doser exactement par suite d'accidents survenus pendant l'opération.

Je ne me suis pas évidemment occupé du dosage de l'extrait obtenu par l'alcool seul : le rendement obtenu parle suffisamment en faveur de cette méthode, et il doit contenir tout ce qu'il est possible d'enlever aux écorces de cinchora par un traitement à l'alcool à 60°, comme matière fébrifuge et comme matière tonique.

La seconde méthode (page 441 du *Codex*) pour l'extrait acoolique, recommande de traiter le quinquina avec l'alcool à 60° par déplacement, distiller la liqueur au bain-marie pour en retirer toute la partie spiritueuse ; puis verser l'eau froide sur le résidu de la distillation en agitant de temps en temps, et après douze heures, filtrer le liquide et évaporer en consistance d'extrait. En appliquant cette méthode à 125 gr. de quinquina, je n'ai obtenu que 39 gr. d'extrait ; l'eau ajoutée sur le résidu, a séparé 7 gr. de matière (sèche), qui à l'analyse ont donné 0 gr. 40 d'alcaloïdes mixtes, qu'on soustrait ainsi gratuitement à la partie active de l'extrait. Il ne m'appartient pas de critiquer cette méthode cependant, il me semble qu'en présence de la première, (page 440 du *Codex*) celle-ci n'a pas grande utilité; d'abord elle offre une série de manipulations plus longues, par suite plus dispendieuses, et son rendement est non seulement moins riche comme quantité mais comme qualité, puisqu'on rejette la majeure partie des alcaloïdes entraînés par l'alcool.

La teinture préparée est d'une couleur rouge foncée ; elle marque 15° 1|2 à l'aréomètre Baumé, et évaporée au bain-marie, donne un résidu sec de 0 gr. 50 pour 10 gr. de teinture.

Le sirop a une belle coloration jaune foncée, se rapprochant de celle du vin de Malaga ; son amertume est moins prononcée que son astringence, mais il est très agréable. Il en est de même du vin ; si ces deux préparations ne contiennent pas une proportion notable d'alcaloïdes, elles sont cependant très riches en tannins. On ne peut admettre que la faible quantité d'alcaloïdes qui y sont contenus ait une action thérapeutique ; leur action fétrifuge est donc presque nulle, et toutes leurs propriétés se résument presque en propriétés toniques dues au tannin que renferment les écorces du cinchona ; c'est tellement vrai que pour le vin de Kina en particulier, la commission des hôpitaux et hospices civils de Paris a préféré, avec toute l'autorité que donne une longue et sagace observation, conserver l'ancienne formule, plutôt que la nouvelle du *Codex,* donnant ainsi au quinquina gris Huanuco, la supériorité sur le quinquina Calysaya, plus riche en alcaloïdes, mais non en matières tanniques. Le praticien recherche donc plutôt la qualité tonique dans ces préparations, et beaucoup moins la qualité fébrifuge. Ce quinquina réunit parfaitement ces condi-

tions que plus que tout autre il paraît propre à remplir.

CONCLUSIONS ET APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

On a pu voir, par ce qui précède, que ce quinquina, dans ses applications pharmaceutiques, offre une supériorité incontestable, comme rendement, sur tous les quinquinas employés. Très riche en matières extractives et en tannins, il l'est, il est vrai, beaucoup moins en alcaloïdes, en quinine surtout. Cependant, on a reconnu que la cinchonine, par exemple, qui y entre dans une certaine proportion, jouit certainement aussi de propriétés fébrifuges ; quant à l'alcaloïde amorphe qu'on y rencontre, M. le D[r] de Vry crut d'abord qu'il a les plus grands rapports avec la quinicine et la cinchonicine de M. Pasteur, mais trouva plus tard qu'il en diffère et constitue un alcaloïde particulier. Cet alcaloïde se trouve également dans les eaux-mères de fabrication du sulfate de quinine, mêlé à d'autres substances, où, suivant M. de Vry, il doit s'accumuler à cause de la grande solubilité et de l'incristallisabilité de ses combinaisons salines, et constituer la majeure partie de la quinïoidine, précipitée de ces eaux-mères par un alcali, dans laquelle elle se trouve mêlangée avec d'autres substances que l'on peut parvenir à éliminer. La

quinïoidine du commerce n'est autre que le résidu de la fabrication du sulfate de quinine. On l'obtient en traitant les eaux-mères par un alcali. Elle est formée de près de 30 à 40 0/0 de matières impures, résineuses, associées à l'alcaloïde amorphe. Elle est brune, d'une cassure brillante, vitreuse, et jouit de propriétés hygrométriques, excessivement prononcées.

M. Sertürner de Hameln décrivit le premier cet alcaloïde et ses sels, qu'il rencontra dans le quinquina royal et le quinquina rouge de l'Amérique.

M. de Vry, ayant trouvé un alcaloïde amorphe dans toutes ses analyses des quinquinas des Indes, reporta son attention sur la découverte de la chinïoide, que fit Sertürner il y a environ un demi siècle.

Tandis que tous les alcaloïdes du quinquina, découverts par Pelletier et Caventou, et leurs combinaisons avec les acides, peuvent être obtenus plus ou moins aisément à l'état cristallin; cet alcaloïde nouveau est amorphe, ainsi que toutes ses combinaisons avec les acides. Il est presque toujours accompagné de quinidine dans la quinioïdine du commerce ; cette association est devenue plus rare, M. de Vry ayant donné une méthode pour en extraire la quinidine par l'acide tartrique, à cause de la faible solubilité du bitartrate de quinidine

dans l'eau froide. La quinidine, d'abord découverte par Henry et Delondre, en 1833 (Voir le *Journal de pharmacie* de cette année), puis reniée par eux pour une simple raison commerciale, fut dénommée de différentes manières par les différents chimistes allemands qui la rencontrèrent ; ce n'est qu'en 1853 que M. Pasteur mit fin à cette confusion par ses belles recherches sur les alcaloïdes des quinquinas, publiées dans les *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, T. 37, page 110, séance du 25 juillet 1853.

Les conséquences de ce beau travail furent de caractériser nettement la quinidine de Henry et Delondre comme un alcaloïde particulier parfaitement défini, déviant à droite la lumière polarisée et dont les cristaux effleurissent à l'air, ce qui la distinguait nettement de la cinchonidine qui dévie à gauche, et dont les cristaux n'effleurissent pas à l'air. Il en fut de même de l'alcaloïde amorphe qui fut successivement désigné sous le nom de quinine amorphe par M. Wincler, par Liébig, Berzélius, MM. Bullock de Londres, jusqu'à ce que M. de Vry démontra que cet alcaloïde amorphe n'était autre que la chinioïdine découverte dans le temps par Sertürner; Mülder et son disciple van Heyningen niaient au contraire l'existence de la quinine amorphe.

M. Pasteur fit, plus tard, connaître la quinicine

et la cinchonicine, deux bases amorphes isomères, l'une avec la quinine et la quinidine, et l'autre avec la cinchonine et la cinchonidine; on les obtient en traitant leurs isomères respectifs par l'acide sulfurique très-dilué maintenu à une température de 120 à 130 degrés pendant trois ou quatre heures. Quant aux propriétés générales de la cinchonicine et de la quinicine, elles offrent des analogies bien marquées avec les isomères dont elles dérivent. Elles présentent surtout entre elles les plus vives ressemblances. Toutes deux sont presque insolubles dans l'eau, très-solubles, au contraire, dans l'alcool ordinaire ou dans l'alcool absolu. Toutes deux se combinent facilement avec l'acide carbonique, et chassent à froid l'ammoniaque de ses combinaisons salines. Toutes deux se précipitent de leurs solutions sous forme de résines fluides, à la manière de la quinine dans certaines circonstances par l'iodure de potassium par ex... Toutes deux enfin dévient, à droite, le plan de polarisation. Elles sont également très-amères et fébrifuges. Quand à la chinioïdine, M. Pasteur, qui probablement n'avait eu connaissance que de la chinioïdine française conclut en disant qu'elle est toujours un produit d'altération des alcaloïdes, des quinquinas, soit dans le travail de la fabrication du sulfate de quinine, soit dans celui de la dessication des écorces elles-mêmes, où suivant lui, les sels de

quinine, cinchonine, etc., s'altèrent et se transforment en matières résineuses et colorantes qui forment la majeure partie de la chinioïdine du commerce. Cette assertion est vraie pour les chinioïdines françaises. Quand à son origine, j'ai donné les idées de M. Vry à ce sujet. De plus, ce dernier a trouvé que la majeure partie des chinioïdines provenant des fabriques étrangères de sulfate de quinine, est formée d'alcaloïdes fébrifuges. S'inspirant du travail de M. Pasteur, et se basant sur ses recherches antérieures, il essaya l'action des solutions des sels ammoniacaux à froid sur la chinioïdine. Il trouva ainsi que la bonne chinioïdine se comporte avec les sels ammoniacaux comme la quinicine et la cinchonicine de M. Pasteur; il crut d'abord que l'*alcaloïde amorphe* qui constitue la majeure partie de la bonne chinioïdine, n'est autre qu'un mélange des deux alcaloïdes amorphes trouvés et décrits par M. Pasteur; mais, les travaux récents qu'il a entrepris à ce sujet l'ont convaincu que cet alcaloïde amorphe des quinquinas n'est pas identique avec ces alcaloïdes. C'est à la suite de ce travail que des essais ont été faits en Allemagne et en Hollande sur les qualités fébrifuges de la chinioïdine ; le succès se montra toujours complet, et ne fut entravé que par la grande hygroscopicité de ce médicament, qu'il n'était possible d'administrer que sous la forme désagréable de solution.

Si l'on consulte les rapports des nombreuses analyses exécutées par MM. Howard et de Vry sur des cinchonas succirubra en particulier, provenant des Indes anglaises et hollandaises, on remarque que ces chimistes font presque toujours mention d'une plus ou moins grande partie de l'alcaloïde amorphe incristallisable trouvé par eux à côté de la quinine, de la cinchonine, etc., dans ces écorces. M. Howard le désigne sous le nom de quinine amorphe, s'il est soluble dans l'éther, et de cinchonicine s'il y est insoluble. M. le Dr de Vry qui l'a toujours rencontré en plus ou moins grande quantité dans ses nombreuses analyses, le désigne simplement sous le nom d'alcaloïde amorphe.

Puisque l'écorce qui fait le sujet de ce travail offre trop peu de ressources pour l'extraction de la quinine, ne serait-il pas possible d'utiliser cet alcaloïde amorphe qui, dans certaines espèces, s'y trouve en si grande abondance. Déjà M. Collas qui s'est occupé, sous les auspices de M. le Dr de Vry, de la question de la Chinioïdine, est parvenu par un procédé qui lui est propre et que je ne puis décrire, à débarasser l'alcaloïde amorphe des matières étrangères et résineuses qui l'accompagnent dans la Chinioïdine du commerce ; il est arrivé ainsi à préparer un sulfate de cet alcaloïde sous la forme d'une poudre d'un jaune clair, qui attire il est vrai len-

tement l'humidité, mais pas assez vite pour que cette propriété puisse offrir un obstacle à mettre la préparation dans de petites capsules de gomme, Ainsi préparé, ce sulfate chauffé au bain-marie, conserve sa forme pulvérulente ; il se dissout en toutes proportions dans l'eau et l'alcool, avec une réaction franchement alcaline, et peut ainsi se prêter aux injections sous-cutanées dont on a fait l'application à La Haye, avec le plus grand succès. De plus, ses propriétés fébrifuges ont été demontrées dans des cas de fièvre endémique.

Ne serait-ce pas là donner aussi aux fabricants de sulfate de quinine un débouché pour le produit qu'ils retirent des eaux-mères sous le nom de Chinioidine, en utilisant l'alcaloïde amorphe, qui s'y trouve en abondance. L'acide quinovique lui-même que l'on rencontre également dans ces écorces a été expérimenté en grand sur la proposition de M. le Dr de Vry, dans les hôpitaux militaires de l'île de Java; il en avait préparé 2 kil., qui furent administrés dans différents cas; en raison de sa puissante tonicité. M. de Vry le fit administrer dans des cas de dyssenterie ; l'essai fut répété en Allemagne ; et toujours son efficacité fut reconnue: les médecins militaires de Java constatèrent en outre que le *motus péristatticus* était ralenti par l'administration convenable de ce médicament.

Cet acide a été retiré des quinquinas par Pelletier et Caventou les premiers ; c'est un mélange de deux substances; l'une, laplusabondante, estun glucoside; appelé quinovine par M. Hasenvetz, et se comporte comme un acide ; en traitant sa solution alcoolique par l'acide chlorhydrique gazeux, M. Hazenvetz le dédoubla en acide quinovique et en mannitane ; l'acide quinovique de Pelletier est donc un mélange naturel de quinovine et de l'acide quinovique de Hasenvetz.

Venant après tant de chimistes et de quinologistes si habiles, qui se sont occupés de cette question, j'ai dû me borner dans ce travail à suivre les routes qui m'étaient tracées. Bien des opinions sont contraires à celle de M. le Dr de Vry sur les qualités et les propriétésde cet alcaloïde amorphe, dont je viens de parler ; il ne m'appartenait pas de trancher cette question quand des savants aussi compétents que MM. de Vry, Pasteur, etc., ne sont pas d'accord sur ce sujet, je serais trop heureux si les quelques recherches que j'ai pu faire sur ce sujet, pouvaient attirer l'attention sur ces produits encore peu définis, et permettre d'employer ces écorces selon leur valeur réelle puisqu'elles sont peut-être destinées à remplacer définitivement dans le commerce, les écorces de l'Amérique.

Quelques points de cette étude ont dû être laissés en arrière je me propose de les reprendre plus tard.

Vu : E. Baudrimont.

Vu : *permis d'imprimer.*

le vice-recteur, A. Mourier.

Bon à imprimer.

Vu ; le Directeur,

Bussy.



1793.— Boulogne (Seine).— Imprimerie JULES BOYER et Cie.

1793. — 7.73. — Boulogne (Seine). — Imp. Jules BOYER et Cie.